Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. Koch

Erfahrungen mit der Tuberkulose-Reaktion nach Meinicke

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HERBERT JACOB
aus Tübingen

1937

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

Dekan: Professor Dr. Usadel.
Berichterstatter: Professor Dr. Bock

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Erfahrungen mit der Tuberkulose-Reaktion nach Meinicke.

Nicht nur für die wissenschaftlich-medizinische Welt ist schärfste Bekämpfung der überhandnehmenden Tuberkulose ein überaus wichtiges Moment, nein, neben ihrer medizinischen Seite stellt sie noch ein äußerst akutes völkisch-politisches Problem dar. In unserem Vaterlande haben wir heute schätzungsweise 400 000 Offentuberkulöse und mindestens eine Million, vielleicht auch mehr Tuberkulosegefährdete, bei denen jeden Augenblick mit einer Aktivierung der Krankheit zu rechnen ist. An zum Tode führenden Krankheitsursachen steht die Tuberkulose nach Krebs und Lungenentzündung an dritter Stelle.

Diese wenigen Zahlen dürften genügen, um klar erkennen zu lassen, was unserem Volke durch die Auswirkungen der Tuberkulose an materiellen und ethischen Werten verloren geht, und wir Aerzte dürfen daher nicht die Augen schließen vor der Tatsache, daß es uns bis jetzt noch nicht gelungen ist, diese so gefährliche Volkskrankheit entscheidend einzudämmen. Es muß uns deshalb Verpflichtung sein, im Interesse unseres Volkes Diagnostik und Therapie der Tuberkulose, soweit es in unseren Kräften steht, erschöpfend auszubauen.

Uns kann im Rahmen dieser Arbeit nur die medizinisch-wissenschaftliche Seite der Tuberkulose-Bekämpfung, und im besonderen die Serodiagnostik der Tuberkulose mit der neuen Reaktion nach Meinicke (1) (2), interessieren.

Weit zurück gehen die Bestrebungen der Aerzteschaft, auch die Tuberkulose mit einer einwandfreien, spezifischen serodiagnostischen Untersuchungsmethode zu erfassen und auszuwerten. Meist begnügte und begnügt man sich vielfach heute noch mit den klinisch-röntgenologischen Untersuchungen, den sogenannten Labilitätsreaktionen, also unspezifischen Methoden, wie wir sie in der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit und im Auszählen des Blutbildes haben.

Die günstigen Ergebnisse der Serodiagnostik der Syphilis gaben den Anstoß, ähnliche Versuche auch bei der Tuberkulose durchzuführen. Alle möglichen Verfahren, die sich bei der Diagnose anderer Infektionskrankheiten bewährt hatten, wurden durchprobiert — ich erinnere hier an die Agglutination von Robert Koch und die Präzipitations-Methode nach Lehmann, Facius und Loeschke —, ohne daß man zu praktisch verwertbaren Ergebnissen gekommen wäre. Erst die letzten Jahre führten zu Ergebnissen, die erkennen ließen, daß es auch für die Tuberkulose spezifische, für die Diagnostik brauchbare Antigen-Antikörperreaktionen gibt; dabei darf man allerdings nicht übersehen, daß die Tuberkulose-Antigene gelegentlich, allerdings sehr selten, auch bei andersartigen Erkrankungen positiv ansprechen.

Als brauchbare Untersuchungsmethoden kristallisierten sich die Komplementbindungsreaktionen heraus. Recht gute Antigene für die Komplementbindungsreaktionen wurden von Neuberg und Klopstock, Blumenthal und schließlich Witebsky, Klingenstein und Kuhn empfohlen, wovon besonders das Antigen der letztgenannten weite Verbreitung gefunden hat und mit dem auch günstige Resultate erzielt wurden (70—90 % von Lungen-Tbc. reagieren positiv).

Allgemeine Anwendung in der Praxis haben sie jedoch nicht gefunden, da ja bekanntlich die Komplementbindungsmethode ein sehr empfindliches Verfahren darstellt, das an verschiedenen Versuchstagen infolge der verschiedenen Eigenschaften des Komplements recht abweichende Resultate ergeben kann.

In neuerer Zeit steht die Flockungsreaktion nach Meinicke (3) (4), die seiner M.K.R. II angeglichen ist, im Vordergrunde des Interesses. Zuerst wurde sie von Nagell (5) durch Hinzufügen des Tuberkulose-Antigen nach Witebsky, Klingenstein und Kuhn zu einer einfachen Tuberkuloseflockungsreaktion ausgestaltet, dann von Meinicke (2) selbst nachgeprüft und mit eigens hergestellten Tuberkelbazillen-Extrakten weiter ausgebaut so daß wir es heute mit einer Sero-Reaktion auf Tuberkulose von hoher Empfindlichkeit und Spezifität zu tun haben, die der Komplementbindungs-

reaktion neben den oben erwähnten Vorteilen auch noch die leichtere Technik voraus hat.

Grundsätzlich wichtig und zu beachten ist in diesem Zusammenhang, daß die Serumreaktionen völlig unabhängig von den Hautreaktionen verlaufen (Tuberkulin-Probe nach Pirquet!). Die Hautreaktionen fallen bekanntlich, falls keine anergische Reaktionslage des Organismus vorliegt, regelmäßig positiv aus, wenn das betreffende Individuum einmal mit Tuberkulose-Bazillen infiziert wurde, besagen aber nichts darüber, ob die vorliegende Erkrankung tuberkulöser Natur ist und ein aktives Stadium der Tuberkulose darstellt. Der Wert der Hautprobe liegt also hauptsächlich in ihrem negativen Ausfall, während der positive Ausfall der auf Tuberkulose spezifischen Serumreaktion nach Meinicke (2) (3) besagt, daß eine aktive Tuberkulose vorhanden ist, oder aber vor kurzer Zeit vorhanden war.

Alle spezifischen Untersuchungsmethoden laufen darauf hinaus, entweder den Erreger beziehungsweise dessen Produkte oder aber die Reaktionsstoffe des befallenen Organismus, mit anderen Worten, die Antigene und die Antikörper nachzuweisen. Bei der Meinicke-Reaktion haben wir es mit der letzteren Methode, also dem Nachweis der Reaktionsstoffe (Antikörper) zu tun.

Doch nun zur Reaktion selbst!

Die Technik der Reaktion ist höchst einfach und braucht von mir an dieser Stelle nicht besonders wiedergegeben werden, da sie in der Originalmitteilung des Autors Meinicke (3) klargelegt und überdies heute den im Handel erhältlichen Antigenen nach Meinicke (Adler-Apotheke, Hagen i. W.) beigegeben ist.

Auf einiges jedoch, was mir bei der Ausführung der Reaktion wesentlich erschien, möchte ich an dieser Stelle hingewiesen haben.

Von den drei Reaktionsarten, wie sie Meinicke (3), in seinen ersten Veröffentlichungen beschrieb, der Zentrifugier-, Mikro- und Kuppenreaktion, führte ich nur die letztere durch, da sie mir die leichteste, genaueste und für Klinik- und Krankenhausbetrieb geeignetste zu sein scheint. Das Material, das hierzu nötig ist, bedeutet keine großen Anschaffungskosten. Ganz

anders liegen die Dinge z. B. bei der Zentrifugier-Methode! Welche Klinik oder welches Krankenhaus kann sich rühmen, so viele bzw. so große Zentrifugenmodelle zu besitzen, daß man gleichzeitig eine ganze Serie von Versuchen mit entsprechenden Kontrollen bearbeiten kann? Das ist unbedingt nötig, wenn man die einzelnen Versuchsergebnisse vergleichen will und darauf aus ist, mit dem Antigen möglichst sparsam umzugehen. Meinicke selbst führt heute ausschließlich die Kuppenablesung durch.

Für sehr wichtig halte ich, daß die Reaktion vollständig unabhängig, d. h. am besten ohne Kenntnis des klinischen Bildes vorgenommen wird. Man ist nämlich bei unsicherem Ausfall der Untersuchung leicht versucht, das klinische Bild zur Beurteilung heranzuziehen und kommt somit, wenn auch ganz unbewußt, zu falschen Schlußfolgerungen.

Gegen Ende meiner Untersuchungen, die sich über mehrere Monate erstreckten und wobei ich immer die Antigene der gleichen Sendung benützte, bemerkte ich des öfteren schon nach der Brutschrankablesung bei 37° ein Negativ- oder Schwächerwerden der alkoholisch-wässrigen Antigen-Verdünnung. Auch im Kontrollröhrchen kam es ab und zu zur Sedimentbildung. Dieselbe Beobachtung machten F. Böhm und G. Grüner (6). Sie betrachten dieses Vorkommnis als Indikation zur Erneuerung der Antigene. Ich glaube, herausgefunden zu haben, daß neben dieser Tatsache auch eine Ueberreife der Antigenverdünnungen im Wasserbad der Grund ist, daß man hin und wieder nicht ganz einwandfreie Sedimente bekommt. Unterschiede in der Ablesung bei 37° und nach Zimmertemperatur waren nicht wesentlich; bei letzterer zeigte sich ein quantitativ stärkeres Sediment, während ich die feineren Differenzierungen, wie sie Meinicke (2) beschreibt, nicht feststellen konnte. Will man den quantitativen Ausfall der Reaktion bei der Wertung der Prognose heranziehen, so hat das nur Sinn, wenn die Untersuchungen wiederholt über längere Zeiträume hin ausgeführt werden. Denn nur so ist es möglich, einigermaßen einen Einblick in die wechselnde Immunitätslage eines Körpers zu bekommen.

Unterschiedliche Ausfälle der Reaktion bei Verwendung von

gewöhnlichem Serum anstatt Nüchternblutserum habe ich nicht gesehen. Leicht hämolytische Sera machen ebenfalls keine Schwierigkeiten und führen nicht zu Falschresultaten, was ich durch wiederholte Untersuchung des gleichen Serums bestätigt fand. Stark fetthaltiges Serum dagegen kann zu unklarem Niederschlag und Eigenflockung im Kontrollröhrchen führen.

Beim Ablesen der Reaktion darf der positive Ausfall nur dann als gültig angesehen werden, wenn mindestens bei der Brutschrankablesung das Kontrollröhrchen einwandfrei negativ ausläuft. Bei Zimmertemperatur-Ablesung kommt ab und zu mal Eigenflockung im Kontrollröhrchen vor. Auf alle Fälle soll man, um sicher zu gehen, einen Wiederholungsversuch ansetzen! — Kleine, knopfförmige, scharf abgegrenzte, blaue Sedimente, die trotz längerem Schräghalten bei eindeutigem Kontrollröhrchen nicht auslaufen, sind als positiv zu bewerten. Hier ist allerdings zu beachten, daß oft auch hämolytisches Serum zum Festhaften führt. Also Vorsicht!

Sehr zu empfehlen ist, je ein sicher positiv und negativ diagnostiziertes Serum im Eisschrank aufzubewahren, um es bei der nächsten Versuchsserie wieder mitzuuntersuchen. Man besitzt damit ein sicheres Vergleichsserum. Gleichfalls stellt man fest, daß das Resultat auch quantitativ genau wie bei der ersten Untersuchung dasselbe ist. Meinicke (2) bezeichnet diese Konstanz der Resultate als besonders vorteilhaft bei seiner Methode, verglichen mit den Ergebnissen der Komplementbindungsmethode, die leichter Schwankungen unterworfen sind.

Selbstverständlich ist größte Sauberkeit und Genauigkeit beim Ansetzen der Versuchsserien!

Die Untersuchungen mit Meinickes Tuberkulose-Reaktion führte ich in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen durch. Mein Material stammt aus zwei völlig verschiedenen Hauptgebieten.

I. Erstens erstreckten sich die Untersuchungen auf Patienten der Medizinischen Klinik, insbesondere der Tuberkulosestation des Hauses. Hier möchte ich besonders Herrn Ass.Arzt Dr. Kriech danken, der mir beim Aussuchen passender Fälle mit Rat und Tat zur Seite stand.

II. Zum andern arbeitete ich mit Material der Augenklinik der Universität Tübingen (Prof. Dr. W. Stock), worauf ich später eingehen werde.

Zunächst die Ergebnisse der Medizinischen Klinik!

Neben einigen Fällen der allgemeinen inneren Stationen und der Poliklinik, bei denen man sich durch die Anstellung der Reaktion bestimmte Anhaltspunkte für die Diagnose und Differentialdiagnose versprach — darauf komme ich später zurück —, hatte ich es in der Hauptsache mit Tuberkulosen zu tun. Diese Fälle waren klinisch-röntgenologisch als sichere Lungentuberkulose diagnostiziert. (Syphilis war durch den negativen Ausfall der Seroreaktionen ausgeschlossen!) Im ganzen untersuchte ich 51 dieser vollständig klinisch exakten Fälle mit sicherer Lungentuberkulose. An und für sich stellen sie ein verhältnismäßig kleines Material dar, dürften aber wohl kaum bei größerem Umfang andere Ergebnisse zeitigen. Ein Vergleich mit Arbeiten anderer Verfasser bestätigt diese Auffassung. Von diesen 51 Fällen mit Lungentuberkulose ergaben 43 (84,3 %) einen positiven Ausfall; 5 (9,8 %) waren negativ und 3 (5,9 %) zeigten ein zweifelhaftes Ergebnis. Die Zahl meiner positiven Reaktionen entspricht mit einer Ausnahme den bisher bekannt gewordenen Resultaten. So weist z. B. Böhm und Grüner (6) 84 % positive Reaktionen auf, Zech 81—87 %, Kalk (7) 74—84 %, Viegener-Brilon 80 %, E. Kielhorn fast 90 % (4a), nur Hartwich (8) blieb mit 56 % hinter den anderen zurück. Es kommt hier selbstverständlich sehr auf das zur Verfügung stehende Material an. So weisen alte, cirrhotische Tuberkulosen meist ein gutes positives Ergebnis auf, während akute, frische Prozesse sehr oft negativ ausfallen. Man muß also darauf sehen, beim Abwägen der Resultate gegeneinander möglichst gleichartiges Material heranzuziehen. Dieses Ergebnis stellt oberflächlich betrachtet dem Wert der Meinicke-Reaktion kein gutes Zeugnis aus, hat es doch von 51 klinisch ganz sicheren Tuberkulosen nur 43 für positiv, die andern 8 für negativ bzw. zweifelhaft befunden. Man darf nun nicht in Bausch und Bogen dieses Versagen der Meinicke-Reaktion in die Schuhe schieben, nein, man muß hier die Eigenart der Reaktion berücksichtigen! Was

gibt es hier nun für eine Erklärung? Wir haben es bei diesen Fällen mit einer Aenderung der Immunitätslage des Körpers zu tun. Es ist allgemein bekannt, daß jede Infektionskrankheit mit Bildung spezifischer Schutzstoffe, sogenannter Antikörper, einhergeht, die sich im Blute zeigen. Die Infektion macht den Körper überempfindlich (allergisch), was sich dann im seropositiven Ausfall der Reaktion dokumentiert. Voraussetzung für Allergie und damit für den positiven Ausfall der Reaktion ist natürlich, daß der Körper noch über so viel Kraftreserven verfügt, um überhaupt noch Antikörper bilden zu können. Ist das nicht der Fall, dann sprechen wir von unterempfindlicher (anergischer) Reaktionslage. Dieser anergische Zustand kann entweder nur ein vorübergehender sein, z. B. bei ganz akutem Lungenprozeß, wo der Reiz zur Bildung der Antikörper noch zu gering ist. Solche Fälle sind vielfach bei der Meinicke (2) - Reaktion beobachtet. Anfänglich negativ, wird die Reaktion mit Fortschreiten des Prozesses positiv. Oder aber geht die Anergie des Organismus parallel mit Zerfallserscheinungen im klinischen Gesamtbilde, wie hohem Fieber und Senkungswerten, starker Gewichtsabnahme, also Zeichen des allgemeinen körperlichen Zerfalls. Solche Zustände bekommt man oft zu Gesicht bei Kachexie, im Endstadium der Lungentuberkulose, nach Infektionskrankheiten überhaupt. Daß hier die Reaktion negativ ausfällt, kann nicht wundernehmen, da ja der Körper nicht mehr die Kraft zur Antikörperbildung aufbringt. — Eine andere Möglichkeit der anergischen Reaktionslage, die besonders Meinicke (2) vertritt, wäre noch zu erwähnen. Diese besteht darin, daß z. B. bei frischen, hämatogenen Schüben, akuten Zerfallshöhlen, in einigen Fällen auch noch Anlegung eines Pneumothorax große Mengen von Antigenen in die Blutbahn geschüttet werden, die dort vorhandenen Antikörper durch ihren Ueberschuß so quasi erdrücken und absättigen und damit Anergie hervorrufen. Nach Meinicke scheint auch das Auftreten eines Exsudats und Empyems abschwächend auf den Ausfall der Reaktion zu wirken.

Betrachten wir nun die seronegativen Fälle unter diesen Gesichtspunkten!

Wie oben erwähnt, befanden sich unter meinen 51 sicheren

Tuberkulosen 5 negative und 3 zweifelhafte. Zuerst gehe ich auf die Negativen ein.

Fall Pf.: Die Diagnose ergab eine offene, doppelseitige, großcavernöse Oberlappen-Tbc. mit Verdacht auf hämatogene Aussaat und Nebennieren-Tbc. Früher schon bestand Tuberkulose der Wirbelsäule, wovon ein Gibbus zurückgeblieben war. Meinicke ergab mehreremal ein negatives Resultat. Interessant dabei ist, daß ich einige Wochen vorher denselben Fall von einer allgemein-internen Station zur Untersuchung bekam. Reaktion war damals zweifelhaft. Gleichzeitig mit dem negativen Meinicke war auch die Pirquet-Stufenreaktion negativ und die Senkung nach Westergren stark beschleunigt (67). Temperatur mäßig erhöht, schwankend; Gewichtskurve ohne Besonderheiten. Es kam hier also durch hämatogene Aussaat zu verstärkter Antigenausschwemmung ins Blut und dadurch zum Absinken des Antikörpertiters bei gleichzeitiger Steigerung der Labilität, was sich in beschleunigter Blutkörpersenkung ausdrückt. Anergie des Körpers!

Fall H.: Alte großcavernöse Lungentuberkulose mit frischem hämatogenem Schub. Pirquet war vor Anlage eines Pneumothorax positiv. Senkung vorher mäßig, nachher stark beschleunigt. Meinicke: negativ, ebenfalls einige Wochen später. Gleichzeitig körperlicher Zerfall, was sich in Anfällen von Atemnot und Cyanose ausdrückt.

Fall Sch.: Ganz ähnlich gelagert wie der vorige, nur ist der Zerfall beschleunigter. Meinicke: negativ. Pirquet: negativ. Hohes Fieber und starke Gewichtsabnahme gingen einher mit stark schwankenden Senkungswerten. Den Zerfall beschleunigend kam noch ein Empyem hinzu. Der Körper zeigte also infolge der Antigenüberschwemmung des Blutes — verbunden mit einer Absättigung der Antikörper — eine energische Reaktionslage. Patient kam bald ad Exitum.

Fall Sch.: Offene, doppelseitige, kleincavernöse Oberfeldtuberkulose. Asthmatoide Bronchitis. Starke Gewichtsabnahme! Meinicke und Pirquet waren beide negativ. Klinisch sonst nichts Besonderes! Durch konservative Therapie Besserung des körperlichen Zustandes, Gewichtszunahme von 11 kg. Meinicke blieb trotzdem negativ! Sollte hier die asthmatoide

Bronchitis, die ja ebenfalls eine Erscheinungsform der Allergie darstellt, mit hereinspielen? Die Erklärung muß ich hier offenlassen.

Fall M.: Offene, linksseitige, großcavernöse, einschmelzende, exsudative Tuberkulose. Hier konnte ich besonders schön den quantitativen Ausfall der Reaktion zur Beurteilung der Prognose über einen längeren Zeitraum beobachten. Erste Untersuchung Ende Juli 1935 zeigte ein stark positives Ergebnis. Ende September war der Niederschlag schwach positiv und am 30. Okt. 1935 ergab sich ein negatives Resultat, das im Dezember nochmals bestätigt wurde. Parallel damit verschlechterte sich auch das klinische Zustandsbild. Zurückzuführen ist das Negativwerden auf eine zu geringe Antikörperbildung, hervorgerufen durch den allgemeinen, körperlichen Zerfall.

Es hat sich damit gezeigt, daß 4 von den 5 negativen Ergebnissen der anergischen Reaktionslage des Körpers zuzuschreiben sind. Das wird unterstrichen durch den ebenfalls negativen Ausfall der Pirquet-Reaktion. Man darf deshalb auch nicht von echten Fehlresultaten reden. Den fünften Fall mit der asthmatoiden Komponente muß man als Fehlresultat werten, es sei denn, daß spätere Untersuchungen mit Meinicke ergeben, daß Asthma-Allergene die Reaktionslage des Körpers ganz besonders beeinflussen können.

Nicht jeder negative Ausfall der Reaktion bedeutet damit schlechte Prognose!

Die Erfahrung lehrt, daß ein negativer Ausfall der Prognose eine günstige wie auch ungünstige Deutung verleihen kann. Im allgemeinen stellt bei gleichzeitiger Besserung im klinischen Bilde ein Absinken des Antikörpergehaltes beziehungsweise ein Negativwerden der Reaktion ein prognostisch günstiges Zeichen dar. Dadurch wird deutlich, daß keine Krankheitsherde mehr da sind, natürlicherweise auch keine Tuberkelbazillentoxine mehr resorbiert werden. Auf der andern Seite zeigt Negativwerden bei klinischer Verschlechterung an, daß Tuberkelbazillenstoffe im Uebermaß produziert werden, das Blut überschwemmen und durch ihren Ueberfluß die Antikörper absättigen.

Aus dem eben Gesagten geht hervor, daß dem positiven oder negativen Ausfall der Meinicke-Reaktion nur im Verein mit dem klinischen Bilde prognostische Bedeutung zukommt. Ein einzelnes Symptom, wie der Ausfall einer serologischen Reaktion, kann stets nur eines von den vielen Symptomen sein, aus denen sich die Prognose ergibt (F. O. Höring) (9).

Meine drei zweifelhaften Fälle sind nicht von besonderem Interesse. Zwei davon sind frische akute Lungentuberkulosen, bei denen sich noch nicht genügend Antikörper bilden konnten, der andere stellt einen langsam zerfallenden Prozeß mit allmählich anergisch werdendem Organismus dar.

Einige differentialdiagnostisch recht wertvolle Fälle sind noch erwähnenswert, bei denen nach dem klinischen und röntgenologischen Befund ein tuberkulöser Prozeß in der Lunge nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden konnte. Der negative Ausfall der Reaktion ergab, daß sie nicht tuberkulosebedingt waren, und der weitere Verlauf unterschrieb dies. Es handelt sich um zwei Fälle von Bronchiektasen, dann um einen Spontanpneumothorax, der sich später als angeborene Mißbildbildung herausstellte.

Die Bronchien verästelten sich nicht im Lungengewebe, sondern reichten in die Nähe der Pleura pulmonalis. Dadurch konnte es — ähnlich wie bei einer der Pleura pulmonalis nahegelegenen Caverne — leicht zu Spontanpneumothorax kommen. — Recht ansprechend war auch Fall W. Dieser Patient wurde in einem kleineren Krankenhause längere Zeit wegen Hämoptoe auf Tuberkulose behandelt. Schließlich wurde Einweisung in die Medizinische Klinik Tübingen verfügt. Hier einige Zeit beobachtet. Tuberkelbazillen konnten im Sputum nicht nachgewiesen werden. Die Untersuchung mit Meinicke-Reaktion verlief zweimal glatt negativ. Man zweifelte an der Diagnose Tuberkulose. In der Klinik neuerdings Hämoptoe. Daraufhin Untersuchung in der Universitäts-Hals-, Nasen-, Ohrenklinik, die zuguterletzt einen Kehlkopfpolypen feststellte, von dem die Hämoptoe ausgegangen war.

An diesem letzten Beispiel wird ganz offenkundig, daß Meinickes Reaktion für die Differentialdiagnostik zum

mindesten ebenso großer Wert zukommt, wie für die Diagnose. Ja man kann sogar sagen, vielleicht noch größere Bedeutung, da ja die Diagnose auf Tuberkulose vielfach durch andere Methoden verhältnismäßig leicht gestellt werden kann. Jedoch ist auch hier wieder die Art und das Stadium der Tuberkulose zu berücksichtigen.

Zum Schluße möchte ich noch berichten, daß auch bei einem Gutachten der negative bzw. positive Ausfall der Reaktion eine wesentliche Unterstützung bei der Beurteilung der gegebenen Lage darstellen kann.

II. Nun Einiges über die Versuche an der Universitäts-Augenklinik Tübingen. Dabei möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. W. Stock für die liebenswürdige Ueberlassung geeigneter Fälle bestens zu danken.

Außer bei Lungentuberkulose wurde bis jetzt nur noch bei tuberkulösen Knochen-, Haut- und Drüsenerkrankungen nach der Meinicke-Reaktion untersucht. Die Ergebnisse bei diesen Formen der Tuberkulose waren nicht so einschlägig, wie dies bei der Lungentuberkulose der Fall war. Ueber Versuche mit Augenkrankheiten, als deren Aetiologie man Tuberkulose annimmt, liegen meines Wissens, — mit Ausnahme einiger weniger Fälle sogenannter Augentuberkulose von Böhm und Grüner —, keine weiteren Beobachtungen vor. Meinicke (3) selbst schreibt in seiner III. Mitteilung, daß es recht interessant sein dürfte, auch bei diesen Augenkrankheiten Beobachtungen anzustellen. Auf Anregung von Herrn Professor Dr. Bock, Oberarzt der Medizinischen Klinik, unterzog ich derartige Fälle der Untersuchung mit Meinickes Tuberkulose-Reaktion.

Insgesamt untersuchte ich 50 Fälle, die sich wie folgt zusammensetzen: 45 Fälle wurden als Iritis, Iridocyklitis und Chorioiditis diagnostizert. Es handelte sich dabei — ich betone es ausdrücklich — um chronische Formen dieser Entzündungen. Hinsichtlich der Aetiologie dieser chronischen Formen ist man der Ansicht, daß die Tuberkulose, und in einigen wenigen Fällen auch die sympathische Ophthalmie, das Hauptkontingent dieser Krankheitsursachen darstellen. Damit soll nicht gesagt sein, daß bei chronischen Formen nur Tuber-

kulose als ursächlich in Frage kommen könnte. Gewiß nicht! Fälle mit nachgewiesener Lues wurden nicht mit untersucht.

Die klinische und röntgenologische Untersuchung in der Medizinischen Poliklinik Tübingen ergab bei keinem der 45 Fälle irgendeinen Anhaltspunkt für eine zur Zeit aktive Lungentuberkulose. Böhm und Grüner (6) fanden bei ihren Patienten ebenfalls immer einen „negativen" Lungenbefund. Dem stehen wieder die Feststellungen Werdenbergs (10)-Davos gegenüber, der bei 100 % der von ihm untersuchten Fälle positive Hilus- und Lungenbefunde physikalisch und röntgenologisch nachweisen konnte. Senkungswerte, Temperaturen und Gewichtskurven zeigten in keinem Falle irgendwelche Besonderheiten. Die Pirquet-Reaktion war in allen Fällen positiv, ein Zeichen, daß die Träger der Krankheiten zum mindesten schon mal mit Tuberkulose in Berührung gekommen waren.

Technik und Bedingungen für die Anstellung der Meinicke-Reaktion sind hier genau dieselben, wie oben beschrieben. Die 45 Fälle zeigten nachstehendes Ergebnis: 15 (33,4 %) waren positiv; 30 (66,6 %) blieben negativ. Woran mag das nun liegen? Ich glaube, daß es für die vielen negativen Fälle drei Erklärungen geben kann. Entweder beruht die auf Tuberkulose als Ursache zurückgeführte Entzündung gar nicht auf Tuberkulose, sondern auf irgendeiner andern uns unbekannten Ursache. Oder aber wäre es möglich, daß wohl Tuberkulose zugrunde liegt, aber durch die Kleinheit der Tuberkuloseherde in den Augenhäuten bedingt, wenig Antigene von diesen Krankheitsherden resorbiert werden. Dies hat dann nur zur Folge, daß keine Antikörper gebildet werden und die Reaktion nicht positiv anspricht. Als letzte Möglichkeit könnte es sich um Fälle handeln, die infolge der klinischen Therapie schon in ein inaktives Stadium eingetreten sind. Mit der Erklärung „anergische Reaktionslage des Körpers" wie bei Lungentuberkulose kann man in keinem Falle zum Ziele kommen. Erstens befanden sich die Patienten alle in guter Körperverfassung, das klinische Bild zeigte keinerlei Zerfallssymptome, zum andern handelt es sich nur um chronische Formen, bei denen, wie

wir von der Lungentuberkulose her wissen, die Reaktion immer besonders stark positiv ausschlagen soll.

Von meinen fünf restlichen Fällen mit Periphlebitis retinae reagierten 4 positiv, einer negativ. Auch hier fand man klinisch-röntgenologisch nichts, was für einen aktiven Prozeß in der Lunge sprach. Dieser Reaktionsausfall spricht rein zahlenmäßig sehr für tuberkulöse Aetiologie. Marchesani (Vortrag, gehalten auf der 50. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmolog. Gesellschaft in Heidelberg, August 1934), behauptet heute, Thromboangitis obliterans (Bürgersche Krankheit) spiele die Hauptrolle bei der Aetiologie der Periphlebitis retinae, was wiederum von der Mehrzahl der Ophthalmologen heftig bekämpft wird. Einer der fünf Periphlebitisfälle scheint mir die Aetiologie Tuberkulose besonders zu unterstreichen und ist daher erwähnenswert.

Pat. K.: Im Winter 1933 wegen Periphlebitis retinae in die Augenklinik eingeliefert. Anfangs kein Lungenbefund. Der klinische Zustand verschlimmerte sich, Senkung, Gewichtsabnahme und dauernde leichte Temperaturen deuteten auf Tuberkulose hin.

18. April 1934 wurde im linken Ober- und Unterlappen ein tuberkulöses Infiltrat festgestellt. Behandlung führt zur Abheilung des Lungenprozesses und der Periphlebitis. Der Patient konnte als geheilt entlassen werden. Im Juli 1935 kam dieser neuerdings in die Augenklinik wegen Periphlebitis retinae. Nachuntersuchung auf Lungen-Tbc. am 10. 7. 35 ergab keinen Anhaltspunkt für einen aktiven Prozeß. Und doch bin ich fest überzeugt, daß sich irgendwo ein aktiver Prozeß befand, der eben mit unseren klinischen Methoden nicht nachgewiesen werden kann. Woher sollte sonst sein stark positiver Meinicke kommen, wenn nicht ein aktiver Prozeß da ist, der einen Anreiz zur Antikörperbildung gibt. Und im übrigen braucht ein negativer Lungenbefund eine tuberkulöse Augenerkrankung nicht auszuschließen!

In ziemlichem Gegensatz zu meinen Erfahrungen mit der Meinicke-Reaktion bei Augenkrankheiten stehen die Resultate von Böhm und Grüner (6). Sie untersuchten 19 Fälle von Augentuberkulose, wobei 15 ein positives und 4 ein nega-

tives Ergebnis aufwiesen. Um hier Vergleiche ziehen zu können, glaube ich, müßte man vor allem wissen, was die Verfasser unter Augentuberkulose verstehen, ob sie akute oder chronische Formen untersuchten, und in welchem Stadium die Fälle zur Untersuchung kamen.

Fest steht jedenfalls, daß auf dem Gebiete der Augenkrankheiten noch umfassende Untersuchungen nötig sein werden, um zu einem so klaren und eindeutigen Bilde, wie bei der Lungentuberkulose, zu kommen.

Zusammenfassung.

Nach den Erfahrungen, die bis jetzt über die Tuberkulose-Reaktion nach Meinicke vorliegen, kann man ohne weiteres sagen, daß sie künftig für Klinik und Krankenhaus ein wichtiger Faktor bei Feststellung und Sicherung der Diagnose „Tuberkulose" sein dürfte. 84 % positive Ergebnisse bei Sicher-Tuberkulösen und der bei wiederholter Untersuchung gleichmäßige Ausfall sprechen für die Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der Reaktion. Es fallen die wenigen Prozente negativer Resultate nicht erheblich ins Gewicht, vollends wenn man bedenkt, daß sie vielfach durch die Immunitätslage des Körpers bedingt sind. Ich gebe andrerseits zu, daß die Ergebnisse bei den Augenkrankheiten noch nicht befriedigend sind. Aber wer gibt mir Gewähr, daß diese Krankheitsformen sicher tuberkulöser Aetiologie sind wie im Falle der Lungentuberkulose? Ihre absolute Spezifität und Eindeutigkeit stellt die Reaktion damit unter Beweis, daß von 80 untersuchten Nicht-Tuberkulose-Seren kein einziges positiv war, wie Böhm und Grüner (6) mitteilen. Daß sie für die Prognose und vor allem die Differentialdiagnose wertvolle Dienste leisten kann, geht meines Erachtens klar aus meinen bisherigen Ausführungen hervor.

Zum Schlusse möchte ich es nicht versäumen, Herrn Oberarzt Professor Dr. Bock für die Ueberlassung der Arbeit und seine Anregungen bei der Ausführung verbindlichst zu danken.

Literaturverzeichnis.

(1) Meinicke, E.: Zur Serologie der Tuberkulose. Vortrag i. d. Sitzg. d. med. naturw. Ges. Münster, 10. 7. 1933; ref. Med. Klinik I. Mitteilg. Nr. 32, 1097 (1933).

(2) — —: Klin. Wo. 13, 258 (1934) II. Mitteilg.

(3) — —: Klin. Wo. 13, 833 (1934) III. Mitteilg.

(4) — —: Beiträge zur Klinik d. Tbc. Bd. 85, 454 (1934).

(4a) — —: Ergebnisse; Bericht i. d. IV. Mitteilg. des Verf.

(5) Nagell, H.: Ueber eine neue Immunitätsreaktion für Tuberkulose. Klin. Wo. 12, 1048 (1933).

(6) Böhm, F. u. Grüner, G.: Zur Kenntnis der Meinickeschen Serumreaktion auf Tuberkulose.

(7) Kalk, H.: Klinische Erfahrungen mit der Meinickeschen Serumreaktion auf Tuberkulose. Vortrag a. d. Kongreß d. D. Ges. f. inn. Med. 25.—28. 3. 1935, Wiesbaden.

(8) Hartwich, A.: Ergebnisse mit der Tuberkulosereaktion nach Meinicke. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. Bd. 86, 662 (1935).

(9) Höring, F. O.: Beiträge aus Verhandlungen d. Deutschen Gesellsch. f. Innere Medizin. 47. Kongreß Wiesbaden.

(10) Werdenberg: Klin. Mon. Bl. f. Augenheilk. Bd. 87, 1. 1931.

Lebenslauf.

Am 26. März 1912 wurde ich, Herbert Jacob, in Stuttgart als Sohn evangelischer Eltern geboren. Aus beruflichen Gründen zogen meine Eltern im Jahre 1913 von Stuttgart nach Tübingen. Ich besuchte dort die Elementarschule, dann das Gymnasium. Meine Schulzeit schloß ich im Frühjahr 1931 mit der Reifeprüfung ab.

Vom SS. 1931 ab studierte ich in Tübingen Medizin und legte die ärztliche Vorprüfung am Ende des SS. 1933 ab. Mein zweites klinisches Semester brachte mich zum Ostsemester nach Königsberg. Die restlichen Semester bis zur ärztlichen Prüfung verbrachte ich wieder in Tübingen.